

НЕИНВАЗИВНЫЙ МОНИТОРИНГ ЦИТОКИНОВ У НОВОРОЖДЕННЫХ С НАРУШЕНИЕМ КИШЕЧНОГО МИКРОБИОМА

Мухамедова Шахноза Толибовна

Абдиева Наргиза Рустамовна

Бухарский Государственный Медицинский Институт имени Абу Али ибн Сино
1986neonatolog@gmail.com

ЦИТОКИНОВЫЙ СТАТУС НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ С НАРУШЕНИЕМ МИКРОБИОМЫ КИШЕЧНИКА

Мухамедова Шахноза Толибовна

Абдиева Наргиза Рустамовна

Бухарский Государственный Медицинский Институт имени Абу Али ибн Сино
1986neonatolog@gmail.com

<https://doi.org/10.5281/zenodo.17120548>

Ключевые слова: Недоношенные дети, цитокиновый статус, микробиома кишечника

Введение.

Формирование иммунной системы в раннем неонатальном периоде играет ключевую роль в обеспечении процессов постнатальной адаптации новорождённого к внеутробной среде. У недоношенных детей эти процессы протекают на фоне функциональной и морфологической незрелости врождённого иммунитета, что существенно повышает их восприимчивость к инфекционным агентам, воспалительным реакциям и микробному дисбиозу. Одним из наиболее значимых внешних факторов, влияющих на иммунную реактивность новорождённого, является тип вскармливания. Согласно современным данным, грудное молоко обладает выраженными иммуномодулирующими свойствами, обусловленными наличием комплекса биологически активных веществ, которые способствуют снижению воспалительной активности, усилению мукозальной защиты и формированию симбиотической микробиоты.

Результаты. Обследовано 120 новорожденных, разделенных на 4 группы: 1-контрольную группу составили 20 здоровых новорожденных, находившихся исключительно на грудном вскармливании, 2-контрольную группу составили 20 здоровых новорожденных, находившихся на смешанном вскармливании, получившие в суточном объеме питания 30% материнского молока и 70% заменителей грудного молока (ЗГМ) Frisolac Gold-1 («Friesland», Нидерланды), 1-основную группу составили 40 новорожденных с экстремально низкой (ЭНМТ), находившихся на парентеральном питании с минимальным количеством сцеженного грудного молока (МСГМ), 2-основную группу составили 40 новорожденных с ОНМТ и низкой массой тела (НМТ), находившиеся на парентеральном и смешанном энтеральном питании, получившие в суточном объеме питания 30% нативного сцеженного материнского молока и 70% заменителей грудного молока (ЗГМ), специализированного для недоношенных новорожденных Frisolac Gold Premature («Friesland», Нидерланды). Вышеуказанное распределение групп было предусмотрено с целью обеспечения репрезентативности и объективности сравнительного анализа, так как целью исследования является изучение иммуно-биохимического статуса в зависимости от вида вскармливания новорожденных.

Средняя масса тела новорожденных 1-основной группы была $840,5 \pm 20,3$ гр, что в 2 раза ниже показателей 2-основной группы $1713,7 \pm 62,6$ гр. Масса тела здоровых новорожденных 1-контрольной группы была $3254,2 \pm 76,3$ гр при сроке гестации $38,5 \pm 0,8$ недель и росте $50,7 \pm 0,3$ см, масса тела здоровых новорожденных 2-контрольной группы была $3471,2 \pm 65,2$ гр при сроке гестации $39,4 \pm 0,7$ недель и росте $51,6 \pm 0,3$ см, соответственно.

В 1-основной группе рост новорожденных составил $31,8 \pm 0,44$ см при сроке гестации $27,5 \pm 0,41$ недель, а в 2-основной группе рост новорожденных $39,9 \pm 0,56$ см при гестационном сроке $33,6 \pm 0,7$ недель. У доношенных новорожденных, получающих как грудное молоко, так и искусственные смеси, было выявлено статистически значимое повышение всех исследуемых цитокинов по сравнению с детьми на исключительно грудном вскармливании. Анализ результатов показал, что средний уровень IL-1 β во 2-ой группе доношенных новорожденных на смешанном вскармливании, составил $3,46 \pm 0,22$ пг/мл, медиана — 3,58, что достоверно превышает показатель 1-й контрольной группы с исключительно грудным вскармливанием ($2,25 \pm 0,14$ пг/мл), увеличившись в 1,5 раза. Повышение уровня IL-1 β отражает активацию неспецифического воспалительного ответа. Предположительно, введение искусственных смесей, не содержащих ключевых иммуномодулирующих компонентов грудного молока (таких как лактоферрин, иммуноглобулины, цитокины), снижает противовоспалительный потенциал нутритивной поддержки и способствует инициации низкоинтенсивного воспаления.

Определение концентрации IL-1 β в группе недоношенных новорожденных на парентеральном вскармливании показало, что средний уровень составил $5,43 \pm 0,52$ пг/мл (медиана 4,72 [3,74; 6,63]), что статистически значимо выше, чем в 1-й контрольной группе — в 2,4 раза, и выше, чем во 2-й — в 1,6 раза. Эти данные свидетельствуют о выраженной активации воспалительного каскада у недоношенных детей, находящихся на парентеральном питании. Вероятно, данное состояние обусловлено отсутствием энтеральной стимуляции слизистой кишечника, поступления материнских факторов иммунной защиты и нарушением микробной колонизации. Дополнительным провоцирующим фактором может выступать гипоксия, оксидативный стресс и системный воспалительный ответ, запускаемый инвазивными вмешательствами и нутритивной недостаточностью.

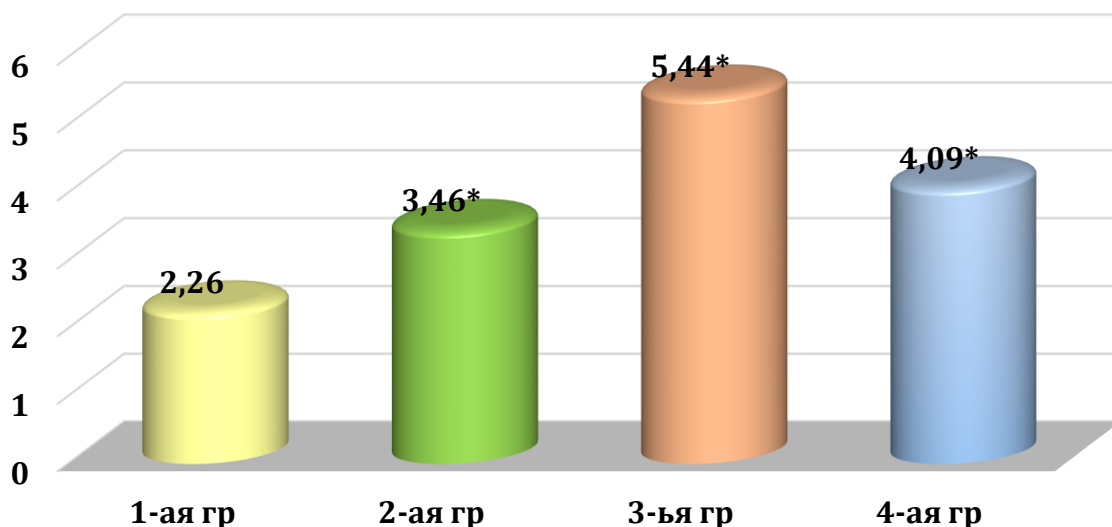


Рис.1. Уровень IL-1β в моче у обследованных новорожденных. Примечание: * - различия достоверны по сравнению с 1-ой группой ($p < 0,001$ - $p < 0,05$).

В группе недоношенных новорождённых на энтеральном смешанном вскармливании, средний уровень IL-1β составил $4,08 \pm 0,25$ пг/мл (медиана — 4,01, что достоверно превышает значения как 1-й группы (в 1,8 раза), так и 2-й группы (в 1,2 раза). Полученные результаты могут свидетельствовать о наличии остаточной воспалительной активности, типичной для незрелой иммунной системы, находящейся в условиях постнатальной адаптации. Вместе с тем, частичное введение грудного молока, вероятно, обеспечивает определённый иммунорегулирующий эффект, частично компенсируя выраженность воспалительной реакции.

В группе доношенных новорождённых на смешанном вскармливании, выявлено достоверное повышение уровня IL-6 по сравнению с исключительно грудным вскармливанием. Среднее содержание IL-6 в моче составило $7,19 \pm 0,42$ пг/мл, медиана — 7,54 [5,40; 9,20], что в 3 раза выше, чем в 1-й контрольной группе ($2,39 \pm 0,23$ пг/мл, медиана 2,49 [1,58; 2,95]). Полученные данные статистически значимы ($p < 0,001$) и свидетельствуют о нарастании воспалительной активности при введении искусственных смесей. Предположительно, это связано с отсутствием в смесях ключевых иммунорегуляторных компонентов грудного молока (TGF-β, IL-10, секреторного IgA), а также изменением микробиоты, что может запускать каскад врождённого иммунного ответа с активацией продукции IL-6.

В группе недоношенных новорождённых на парентеральном вскармливании, уровень IL-6 достиг максимальных значений среди всех групп — в среднем $13,15 \pm 0,79$ пг/мл, медиана — 12,94 [9,96; 16,35], что превышает уровень 1-й группы в 5,5 раза и уровень 2-й группы — почти в 1,8 раза. Различия статистически достоверны ($p < 0,001$). Подобное выраженное повышение концентрации IL-6, вероятно, обусловлено незрелостью врождённого иммунного ответа у недоношенных детей, в частности гиперпродукцией провоспалительных медиаторов в ответ на метаболический стресс, гипоксию, оксидативные повреждения, отсутствие микробной колонизации и дефицит регуляторных сигнальных молекул, характерных для грудного молока. Кроме того, отсутствие энтеральной нагрузки лишает организм факторов, индуцирующих

толерантность и созревание иммунной системы, что способствует усиленному синтезу IL-6 как маркёра воспалительного и стрессового ответа.

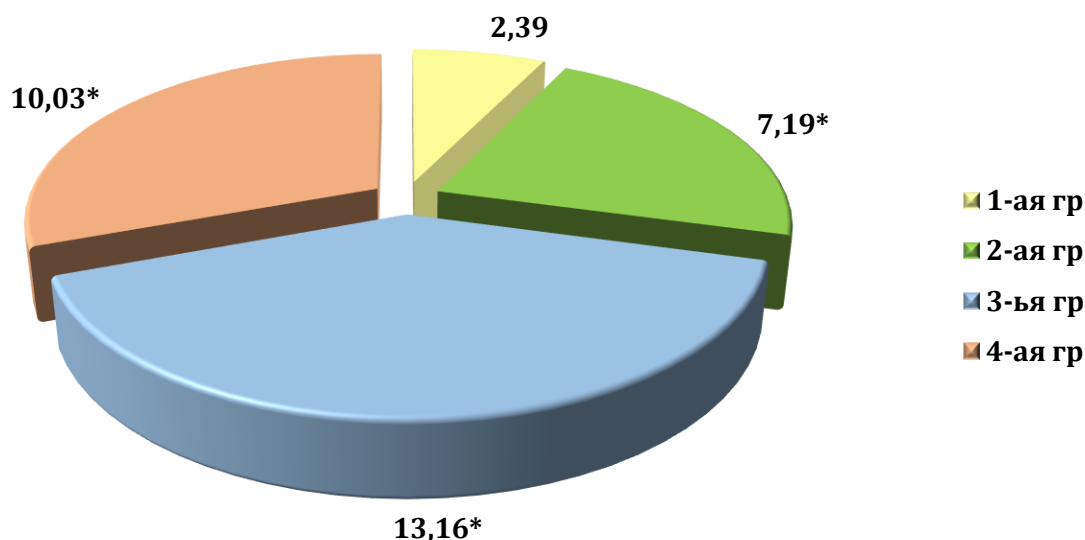


Рис.2. Содержание IL-6 в моче у обследованных новорожденных. *Примечание: * - различия достоверны по сравнению с 1-ой группой ($p < 0,001$ - $p < 0,05$).*

В группе недоношенных новорождённых, получающие энтеральное смешанное вскармливание, уровень IL-6 составил в среднем $10,03 \pm 0,66$ пг/мл, медиана — 9,81 [7,64; 12,38]. Это в 4,2 раза выше, чем в группе исключительно грудного вскармливания, и в 1,4 раза выше, чем в группе на смешанном вскармливании. Повышение уровня IL-6 в данной группе также достоверно ($p < 0,001$). Однако в отличие от парентерального питания, частичное введение грудного молока, вероятно, оказывает иммуномодулирующее влияние и ограничивает чрезмерную продукцию воспалительных цитокинов. Тем не менее, сохраняющийся высокий уровень IL-6 может отражать активную адаптацию иммунной системы к новому метаболическому и микробному окружению, а также остаточные проявления воспалительного состояния, характерные для недоношенности. Возможно, IL-6 выполняет в данном случае не только провоспалительную, но и регенеративную функцию, участвуя в восстановлении барьерных и сосудистых структур.

Выводы. Проведённое исследование позволило выявить достоверные различия в уровне как провоспалительных, так и противовоспалительных медиаторов в моче у новорождённых в зависимости от вида вскармливания и степени зрелости.

Установлено, что у доношенных новорождённых, находящихся на естественном грудном вскармливании, наблюдаются наиболее сбалансированные показатели цитокинового профиля, отражающие адекватное развитие механизмов иммунной регуляции в ранний неонатальный период. В то же время у детей на смешанном и особенно на парентеральном вскармливании выявлено статистически значимое повышение уровней провоспалительных цитокинов и снижение содержания противовоспалительного медиатора, что может свидетельствовать о напряжении врождённого иммунного ответа, нарушении противовоспалительной компенсации и риске формирования хронического субклинического воспаления.

Adabiyotlar, References, Литературы:

1. Н.Н. Володин, М.В. Дегтярева, Роль про- и противовоспалительных цитокинов в иммунной адаптации новорожденных детей. International Journal on Immunorehabilitation, April 2018, Vol 2, N1, pp. 175-185
2. И.В. Николаева , А.Д. Царегородцев , Г.С. Шайхиева. Формирование кишечной микробиоты ребенка и факторы, влияющие на этот процесс. РОССИЙСКИЙ ВЕСТНИК ПЕРИНАТОЛОГИИ И ПЕДИАТРИИ, 2018; 63:(3)
3. Припутневич Т.В. , Исаева Е.Л., Муравьева В.В., Месян М.К. , Зубков В.В. , Николаева А.В. , Бембеева Б.О. , Тимофеева Л.А., Козлова А.А. , Макаров В.В., Юдин С.М. Становление микробиоты кишечника доношенных и поздних недоношенных детей, рожденных самопроизвольно и путем операции кесарева сечения. НЕОНАТОЛОГИЯ: новости, мнения, обучение. Том 11, № 1, 2023, с-45
4. Navruzova Sh.I., Mukhamedova Sh.T. Tsitokin profile of newborns with systemic inflammatory response syndrome // Journal of theoretical and clinical medicine. -- 2018. - №4.- P.28-31.
5. Oradova A.Sh., Ustenova G.O., Stabaeva G.S. Methods of research of cytokines // Medicine. - 2014. -№4. - P.84-87.
6. Simbirtsev A.S. Tsitokiny: classification and biological functions. // Cytokines and inflammation. - 2004. Volume 3. - № 2. - P. 16-23.
7. Tabolin V.A., Degtyareva M.V., Polyakova O.V. // 9th Congress of Pediatricians of Russia "Children's Healthcare in Russia: Development Strategies." - М., 2001. -С. 560.